

Aus dem Robert-Koch-Institut Berlin
ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. Hansjürgen Raettig

**Verkürzung der Ausscheidungszeit von
Enteritis-Erregern bei Kindern durch
orale Immunisierung mit einem polyvalenten
Impfstoff aus inaktivierten Enterobacteriaceae**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Dietmar Thiel

aus Berlin

1903

Aus dem Robert-Koch-Institut Berlin
ehemaliger Direktor: Prof. Dr. med. Hansjürgen Raettig

Verkürzung der Ausscheidungszeit von Enteritis-Erregern
bei Kindern durch orale Immunisierung mit einem
polyvalenten Impfstoff aus inaktivierten
Enterobacteriaceae

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Dietmar Thiel

aus Berlin

Referent : Professor Dr. med. Hansjürgen RAETTIG
Korreferent : Professor Dr. med. Meta ALEXANDER

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin

Promoviert am : 22. Juni 1983

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung und Aufgabenstellung	5
II. Material und Methode	7
III. Ergebnisse	21
IV. Diskussion	31
V. Zusammenfassung	35
VI. Literaturverzeichnis	36



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG UND AUFGABENSTELLUNG

Die antibiotische Therapie als Behandlungsmaßnahme bei unkomplizierten Verläufen der Enteritis-Salmonellosen ist im allgemeinen obsolet (8, 9 11), da die Ausscheidungszeit verlängert und die Resistenzentwicklung verstärkt wird (1, 6, 7).

Die geltenden seuchenhygienischen Bestimmungen (Bundesseuchengesetz § 17 und 18) führen zwangsläufig dazu, daß bei der seit 1953 beobachteten Zunahme der Inzidenz der Enteritis-Salmonellosen durch die erforderlichen Kontrolluntersuchungen bei den gemeldeten Ausscheidern der Aufwand beängstigend groß wird (2).

Nicht zuletzt wegen der drohenden sozialen Auswirkung beim einzelnen registrierten Ausscheider (Berufsverbot) sollte ein Therapiekonzept gefunden werden, das die postkonvaleszente Ausscheidungsdauer deutlich senkt.

Nach der Normalerfahrung liegt die Quote der Dauerausscheider bei ca. 1%.

Hier bietet sich die insbesondere von Raettig und Mitarbeitern weiterentwickelte Methode der oralen Immunisierung mit inaktivierten Enteritis-erregenden Bakterienstämmen als alternative Lösung an, die auf pathogenetischen Überlegungen aufbaut (3, 4, 15, 16).

Durch Stimulation der körpereigenen Abwehr mittels oral zugeführtem Antigen wird im Bereich der Lamina propria des Darmes ein lokaler Infektschutz aufgebaut (19).

Die Wirksamkeit dieses Impfmodells konnte in großangelegten tierexperimentellen Studien (10, 13, 17, 18, 24) und in mehreren Feldstudien (14, 22) überzeugend nachgewiesen werden.

Bei nachfolgenden Untersuchungen, in denen ein polyvalenter Kombinationsimpfstoff oral verabreicht wurde, konnte zusätzlich eine breite unspezifische Wirksamkeit nachgewiesen werden (13, 21, 18). So kann bei der Zusammensetzung des polyvalenten Impfstoffes auf serologisch verschiedene Typen verzichtet werden, wenn von jeder Erregergruppe ein repräsentativer Keim vorhanden ist (20).

Weiterhin wurde eine völlig nebenwirkungsfreie Verträglichkeit selbst im Säuglingsalter dokumentiert (22).

So lag es nahe einen oral zu verabreichenden polyvalenten Impfstoff gegen Enteritis-erregende Bakterien zu entwickeln und im klinischen Feldversuch auf seine Wirksamkeit zu untersuchen.

II. MATERIAL UND METHODE

=====

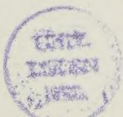
Dieser Impfstoff stand Ende 1977 unter der Bezeichnung IRS 567 (Kali-Chemie) zur Verfügung.

Der Impfstoff besteht aus einer Mischung gleicher Teile von zwölf Enteritis-erregender Bakterienstämme (s. Tabelle I), die bei hoher Hitze kurzzeitig inaktiviert und nach Gefriertrocknung in Kapseln abgefüllt wurde. Jede Kapsel enthielt 100 mg des Impfstoffes, was in etwa einer Keimmenge von 10^{11} Keimen entsprach.

Tabelle I:

Der polyvalente Zwölffach-Impfstoff IRS 567 setzt sich zu gleichen Teilen wie folgt zusammen:

Salmonella typhi murium
Salmonella thompson
Salmonella manchester
Salmonella enteritidis
Salmonella panama
Salmonella anatum
Shigella flexneri 2a
Shigella flexneri 1b
Escherichia coli O 111 (Nr. 2380)
Escherichia coli O 125 K 70 H 19
Escherichia coli O 124 K 72 H 32
Escherichia coli O 127 K 63



Die Feldstudie wurde in Zusammenarbeit mit der Kinderklinik Wedding (Prof. Dr. Werner) 1000 Berlin 65, Reinickendorfer Straße 61 durchgeführt. Dabei sollte den an bakterieller Enteritis erkrankten, stationär behandelten Säuglingen und Kindern, nach Beherrschung der Durchfälle und des Fiebers an zehn aufeinanderfolgenden Tagen morgens nüchtern eine Kapsel Impfstoff verabreicht werden. Säuglinge erhielten den Inhalt der Kapsel auf einem Löffel mit Brei.

Vorbedingung war eine schriftliche Einverständniserklärung der Eltern und von klinischer Seite der Verzicht auf eine gleichzeitige Begleittherapie in Form von Antibiotika.

Erlaubt war je nach klinischer Fallbeurteilung ein parenteraler Elektrolyt- und Flüssigkeitsersatz und die Verabreichung einer Diät. In einzelnen Fällen, in denen Patienten vor Abschluß der oralen Immunisierung mit amtsärztlicher Genehmigung aus der stationären Behandlung entlassen wurden, erhielten die Eltern den restlichen Impfstoff nach eingehender Instruktion zur Weiterbehandlung mit nach Hause.

Da die Kinder infolge ausgeprägter klinischer Symptomatik (hohes Fieber, zum Teil blutige Durchfälle) bereits am ersten Erkrankungstag zur stationären Aufnahme kamen und in der Regel (wenn nicht ein Wochenende dazwischen lag) bereits am folgenden Tag eine positive Stuhluntersuchung nachgewiesen wurde, lag es nahe die Ausscheidungsdauer vom ersten Erkrankungstag an zu werten. In der Regel mußten vor Entlassung der Kinder mindestens fünf negative Stuhluntersuchungen im Abstand von ein bis drei Tagen vorliegen.

In diesen Fällen wurden die Patienten als saniert angesehen. Lagen diese Ergebnisse nicht vor, wurden die Kinder als Ausscheider den zuständigen Gesundheitsämtern gemeldet und dort die bakteriologischen Befunde bis zur Sanierung weiter überwacht.

Die Ausscheidungszeit endete mit dem Tag der ersten negativen Stuhluntersuchung, wenn nachfolgend noch weitere vier Stuhluntersuchungen negativ waren. War eine Stuhluntersuchung zwischendurch wiederum positiv, wurde der Patient weiter als Ausscheider betrachtet.

Insgesamt wurden 43 Patienten (s. Tab. Va, b und IIa) im Zeitraum von Ende 1977 bis Mitte 1979

mit dem Impfstoff IRS 567 therapiert. Die Behandlung erfolgte bei 28 Patienten allein mit IRS 567, in 8 Fällen war eine erfolglose Vorbehandlung mit Bactrim, in 5 Fällen ebenfalls erfolglos eine Behandlung mit einem anderen Antibiotikum (jeweils nach Resistenzbestimmung Amoxypen, Beromycin oder Colistin), in 2 weiteren Fällen ein Therapieversuch mit bis zu drei verschiedenen Antibiotika vorausgegangen.

Tabelle IIa

Anzahl d. Fälle	IRS 567 Behandlung differenziert n. antibiotischer Vorbehandlung	%
28	nur IRS 567	65,0
8	Bactrim + IRS 567	18,7
5	ein anderes Antibiotikum+IRS 567	11,6
2	2 bis 3 verschiedene Antibiotika + IRS 567	4,7
Summe 43		100,0

Da die Behandlung mit dem Impfstoff IRS 567 einerseits aus klinischen Erwägungen (Fieberfreiheit, keine Durchfälle und Vorbehandlung durch Antibiotika), andererseits manchmal aus unverständlicher Zurückhaltung der behandelnden Stationsärzte gegen-

über dem Impfstoff IRS 567 nicht sofort erfolgte, sondern zwischen 3 und 81 Tagen (Median 18 Tage) begonnen wurde, konnte zur Beurteilung der Wirksamkeit der oralen Immunisierung nur die Ausscheidungszeit von deren Beginn bis zum Nachweis von fünf aufeinanderfolgenden negativen Stuhluntersuchungen gewertet werden.

Die Bedeutung dieser gewählten Bewertung ist problematisch, da die Vergleichbarkeit der Ausscheidungszeiten in der IRS behandelten Gruppe und dem Vergleichskollektiv eingeschränkt wird. In der nachfolgenden Diskussion soll dieser Punkt besonders kritisch betrachtet werden.

Als Kontrollgruppe dienten ohne Auswahl 75 Fälle sämtlicher klinisch behandelter und bakteriologisch gesicherter Enteritiserkrankungen aus den Jahren 1976 und 1978, ebenfalls aus der vorgenannten Kinderklinik. Anhand der Krankengeschichten und den Ausscheiderkarteien der jeweiligen Gesundheitsämter wurden u. a. die Ausscheidungszeiten, Erregertypen und Behandlungsmaßnahmen ermittelt (s. Tab. Vc - e). Von diesen 75 Fällen wurden 34 lediglich symptomatisch (Infusionstherapie, Aspirin, Diät),

28 zusätzlich mit Bactrim in der üblichen Dosierung, 11 mit einem anderen Antibiotikum und 12 Fälle mehrfach mit bis zu drei verschiedenen Antibiotika behandelt.

Die prozentuale Sanierungsrate in diesem Kollektiv wurde gegen die Zeit (in Tagen) grafisch dargestellt (s. Abb. 1) und diente in ihrer Charakteristik als statistische Grundwahrscheinlichkeit dem Vergleich der oral immunisierten Gruppe.

Beide Kollektive wurden in Bezug auf Alter, Gewicht und nachgewiesener Enteritis-Erreger statistisch mittels Medianwert, Streuungsmaß und Spannweite verglichen (s. Tab. VI).

Für das Streuungsmaß wurde das arithmetische Mittel aus der Differenz des 1. und 3, Quartil der

Formel
$$Q = \frac{P_{75} - P_{25}}{2}$$
 gebildet.

IRS- und Kontrollgruppe wurden mit dem χ^2 - Test bzw. Mediantest auf Verteilungsunterschiede geprüft.

Da in beiden Kollektiven *S. typhi murium* als häufigster Keim nachweisbar war, wurden diese Fälle mit dem χ^2 -Median Test gesondert auf statistische Signifikanz überprüft. Dieses Verfahren fand deshalb Verwendung, weil in 50% der Zellen die Erwartungswerte zu klein sind.

Die zur statistischen Überprüfung benutzten Methoden wurden alle aus G.Lienert "Verteilungsfreie Methoden der Biostatistik" (12) entnommen.

Orale Immunisierung mit IRS 567 Enterobacteriaceae - Ausscheiden Tabelle Va
Kinder in Berlin West

TABELLEN

lfd. Reg. Nr.	Erreger-Typ	Behandlungserfolg Tage n. oraler I.	als Ausscheider bek. (Tage)	Beh. Beginn nach stat. Aufn. (Tg)	Alter	Gew kg
1	S. typhi murium	42 (32+10)	*	10	4/12	3,8
2	----	12 (2+10)	*	20	7/12	12,5
3	----	12 (2+10)	*	18	10/12	8,0
4	----	12 (2+10)	*	20	10/12	8,8
5	----	13 (3+10)	*	3	12/12	9,3
6	----	14 (10+4)	*	19	6/12	12,3
7	----	31 (21+10)	*	14	Jahre	15,0
8	----	8 (10-2)	*	8	2/12	17,0
9	----	18 (10+8)	*	7	12/12	11,0
10	----	5 (10-5)	*	7	5/12	16,7
11	----	4 (10-6)	*	6	8/12	28,3
12	----	10 (10+0)	*	13	10/12	11,8
13	----	13 (10+3)	*	20	7/12	10,5
14	----	11 (10+1)	*	11	2	8/12 13,3
15	----	11 (10+1)	*	9	10	3/12 28,7
16	----	11 (10+1)	o	37	10/12	8,0
17	----	20 (10+10)	o	25	1	6/12 8,2
18	----	17 (10+7)	o	15(2X)	1	8/12 7,8
19	----	14 (10+4)	o	22	2	4/12 11,4
20	----	24 (10+14)	o	23	7/12	9,2
21	----	59 (10+49)	o	18	8/12	7,5
22	----	17 (10+7)	o	24	9/12	10,4
23	----	17 (10+7)	++	31	2	4/12 12,9
24	----	15 (10+5)	+	17	1	5/12 8,0
ohne Antibiotika *			mit Bactrim u. IRS o	mit 1 Antibiotikum +	mit 2 Antibiotika u. IRS ++	

Orale Immunisierung mit IRS 567 Enterobacteriaceae - Ausscheidern Tabelle Va
Kinder in Berlin West

lfd. Nr.	Reg. Nr.	Erreger-Typ	Behandlungserfolg Tage n. oraler I.	als Ausscheider bek. (Tage)	Beh. Beginn nach stat. Aufn. (Tg)	Alter	Gew. kg
25	2	S. infantis	12 (10+ 2)	28	15	8/12	9,2
26	3	S. oranienburg	28 (10+18)	37	16	4 Wo	3,5
27	5	S. panama	19 (10+ 9)	31	11	1 1/12	10,0
28	39,1	S. panama	10 (10+ 0)	26	16	8/12	6,7
29	11	S. saint paul	10 (10+ 0)	19	9	1 11/12	11,8
30	18	S. heidelberg	10 (10+ 0)	23	24	3 11/12	18,5
31	19	S. heidelberg	10 (10+ 0)	17	14	1 7/12	11,0
32	20	S. newport	11 (10+ 1)	33	23	6/12	8,1
33	22	S. derby	12 (10+ 2)	21	7	11/12	9,8
34	23	S. copenhagen	11 (10+ 1)	31	21	2 Jahre	12,8
35	43,1	S. copenhagen	8 (10- 2)	50	41	1 6/12	11,0
36	41,1	S. indiana	12 (10+ 2)	5	4	6/12	7,4
37	16	S. tenessee	ungeheilt 135(Tegel)	147	12	2/12	6,0
38	37,1	Shigella sonnei	16 (10+ 6)	53	41	1 6/12	11,6
39	38,1	Shigella sonnei	24 (10+14)	54	41	5 8/12	23,0
40	42,1	Dyspepsie coli	12 (10+ 2)	93	81	7 Wo	4,5
41	26	S. copenhagen	11 (10+ 1)	22	10	4 3/12	16,3
42	27	S. jena	10 (10+ 0)	30	17	6 4/12	23,3
43	28	S. heidelberg	11 (10+ 1)	36	25	1 1/12	10,0

ohne Antibiotika * mit Bactrim + IRS o mit 1 Antibiotikum + mit 3 Antibiotika ++

Standardgruppe Enterobacteriaceae - Ausscheider
Kinder in Berlin West

Tabelle Vc

lfd. Nr.	Reg. Nr.	Erreger-Typ	Ausscheider in Tagen	Therapie kons.	1Antib. Bac. 2Antib.	Alter	Gew. kg	Jahr
1	45,2	S. typhi murium	24	+		1	4/12	1978
2	46,2	----	10	+		1	9/12	78
3	47,3	----	31		+	1	3/12	78
4	48,3	----	145 u.w.		+	2	3/12	78
5	49,3	----	21		+	5	6/12	78
6	50,3	----	45		+	2	Jahre 15,4	78
7	51,3	----	68		+	2	6/12	78
8	2	----	30			2	11/12	76
9	3	----	48	+		9	6/12	76
10	4	----	65	+		1	7/12	76
11	7	----	32	+		3	1/12	76
12	8	----	34	+		1	9/12	76
13	9	----	38	+		1	9/12	76
14	10	----	18	+		1	10/12	76
15	13	----	6	+		8/12	6,2	76
16	14	----	11	+		9	Jahre	76
17	15	----	24	+		4	6/12	76
18	17	----	47	+		1	5/12	76
19	18	----	11	+		2	2/12	76
20	20	----	26	+		4	9/12	76
21	21	----	98	+		4	5/12	76
22	22	----	34	+		5/12	8,0	76
23	23	----	5	+		2	Jahre	76
24	25	----	38	+		1	5/12	76
25	26	----	11	+		7	Jahre	76
26	28	----	16	+		11	10/12	76

Standardgruppe Enterobacteriaceae - Ausscheider
Kinder in Berlin West

Tabelle Vd

lfd. Nr.	Reg. Nr.	Erreger-Typ	Ausscheider in Tagen	Therapie kons.	1Antib. Bac. 2Antib.	Alter	Gew. kg	Jahr
27	29	S. typhimurium	24	+		10	4/12 35,0	1976
28	36,1	---"---	34		+	1	1/12 8,0	76
29	39,1	---"---	36		+	4	4/12 15,9	76
30	40,1	---"---	18		+	4	8/12 15,7	76
31	46,21	---"---	28			3	5/12 12,4	76
32	49,2	---"---	21		+	4	8/12 18,0	76
33	50,2	---"---	15		+	3	1/12 12,9	76
34	55,3	---"---	42			4	3/12 7,0	76
35	59,3	---"---	29		+	4	3/12 14,0	76
36	63,3	---"---	162		+	6 Wo	3,5	76
37	63,4	---"---	222		+	1	1/12 4,0	76
38	64,4	---"---	32		+	1	2/12 9,0	76
39	44,2	S. berta	37	+		2	7/12 7,4	78
40	1	S. agona	13	+		Jahre 11,4	11,4	76
41	24	S. agona	42	+		1	6/12 11,2	76
42	5	S. derby	5	+		10	5/12 24,0	76
43	6	S. copenhagen	14	+		3	8/12 16,5	76
44	37,1	S. copenhagen	62		+	1 Jahr	8,3	76
45	57,3	S. copenhagen	30		+	1	2/12 10,3	76
46	62,3	S. copenhagen	30		+	6	2/12 23,6	76
47	11	S. branderup	13	+		3	Jahre 11,7	76
48	16	S. branderup	8	+		2	Jahre 11,1	76
49	19	S. branderup	11	+		11/12	9,7	76
50	47,2	S. branderup	53		+	2/12	6,3	76
51	12	S. infantis	10	+		2	2/12 12,0	76

Standardgruppe Enterobacteriaceae - Ausscheider
Kinder in Berlin West

Tabelle Ve

lfd. Reg. Nr.	Erreger-Typ	Ausscheider in Tagen	Therapie kons.	1Antib. Bac.	2Antib.	Alter	Gew. kg	Jahr
52	31	13	+			10	9/12 33,1	1976
53	35,1	105		+T			3/12 6,9	76
54	42,1	15		+		2	7/12 9,9	76
55	54,2	54		+		2	10/12 12,3	76
56	27	11	+			2	8/12 7,9	76
57	33,1	44		+		2	1/12 11,8	76
58	34,1	33		+			3/12 5,6	76
59	38,1	19		+		1	2/12 4,5	76
60	43,1	26		+		1	6/12 9,2	76
61	44,1	12		+			2/12 4,5	76
62	48,2	26		+		8	5/12 27,0	76
63	52,2	24		+		5	1/12 18,8	76
64	61,3	97			+		5/12 4,3	76
65	66,4	97			+	8	Tg 2,9	76
66	30	3	+			3	6/12 15,8	76
67	32,1	50				4	10/12 16,4	76
68	41,1	84					3/12 6,5	76
69	60,3	230			+		2/12 5,5	76
70	45,1	23		+			4/12 7,2	76
71	58,3	40			+	1	8/12 10,8	76
72	53,2	126		+			6/12 8,8	76
73	56,3	145			+	6	Wo 3,8	76
74	51,2	41		+			5/12 7,0	76
75	55,2	12		+		5	Wo 3,8	76
		0128 K 67						

Zusätzliche stationäre Behandlung im Krankenhaus Tegel Süd T

Tabelle VI

Behandlungserfolg

Alle Patienten	IRS 567		Kontrolle		Summe	
	absolut	%	absolut	%	absolut	%
0 - 10 Tage	10	23	7	9	17	14,4
11 - 20 Tage	26	61	17	23	43	36,4
21 - 30 Tage	3	7	15	20	18	15,3
31 - 40 Tage	1	2	12	16	13	11,0
> 40 Tage	3	7	24	32	27	22,9
Summe	34	100	75	100	118	100,0

$$\chi^2 = 29,56 \quad \text{FG} = 4 \quad p < 0.001$$

Median	12 Tage	30 Tage	20 Tage
1.Quartil (25%)	11 Tage	15 Tage	
2.Quartil (75%)	16 Tage	46 Tage	
Q	2,5 Tg.	14,5 Tg.	

noch Tabelle VI

MEDIAN - TEST

	< 20 Tage	> 20 Tage	Summe
IRS 567	35	8	43
Kontrolle	24	51	75
Summe	59	59	118

$$\chi^2 = 24,73 \quad \text{FG} = 1 \quad p < 0.001$$

nur Pat. mit S.typhi murium	IRS 567	Kontrolle	Summe
0 - 10 Tage	4	3	7
11 - 20 Tage	16	7	23
21 - 30 Tage	1	9	10
31 - 40 Tage	1	9	10
> 40 Tage	2	10	12
Summe	24	38	62
MEDIAN	14 Tage	31 Tage	21 Tage

χ^2 MEDIAN - TEST

	< 21 Tage	> 21 Tage	Summe
IRS 567	20	4	24
Kontrolle	12	26	38
Summe	32	30	62

$$\chi^2 = 11,49 \quad \text{FG} = 1 \quad p < 0,01$$

III. ERGEBNISSE

Beide untersuchten Kollektive wiesen in Bezug auf Alter, Gewicht und Infektionskeimverteilung (siehe Tab. III) statistisch keine Unterschiede auf und waren somit gut vergleichbar.

Tabelle III

Beschreibung der Patientenkollektive

Alter	IRS 567	Kontrolle
< 1 Jahr	17	23
1 - 3 Jahre	16	28
> 3 Jahre	10	24
MEDIAN	1 6/12 Jahre	1 9/12 Jahre
Q	2 Jahre	2 6/12 Jahre
SPANNWEITE	10 2/12 Jahre	11 9/12 Jahre

Gewicht

< 10 kg	18	31
10 - 20 kg	21	35
> 20 kg	4	9
MEDIAN	10,5 kg	11,1 kg
Q	2,5 kg	4,0 kg
SPANNWEITE	25,2 kg	32,1 kg

Keime

Zahl der verschiedenen Stämme

14

16

Anteil

S.typhi murium

24 Pat. (56%) 38 Pat. (51%)

In beiden Behandlungsgruppen wurden in etwa gleich stark *S. typhi* murium als häufigster Erreger isoliert (56% in der IRS Gruppe, 51% in der Vergleichsgruppe). Beim Vergleich der Ausscheidungszeiten innerhalb der jeweiligen Gesamtkollektive konnten keine Unterschiede festgestellt werden. Dieser Befund kommt in Tabelle IV zum Ausdruck.

Tabelle IV

IRS 567	<i>S.typhi</i> murium	Andere Enteritis- erreger	Summe
0 - 10 Tg	4	6	10
11 - 20 Tg	15	11	26
21 - 30 Tg	2	1	3
> 30 Tg	3	1	4
Summe	24	19	43
<u>Kontrolle</u>			
0 - 10 Tg	3	4	7
11 - 20 Tg	7	10	17
21 - 30 Tg	9	6	15
> 30 Tg	19	17	36
Summe	38	37	75

Von den 43 Kindern, die mit IRS 567 behandelt wurden, konnten 42 saniert werden. Ein Kind wurde erst nach einem zweiten oralen Immunisierungsversuch aus-

scheidungsfrei, ein weiteres (zwei Monate altes) Kind, bei dem S. tennessee nachgewiesen wurde, konnte nicht saniert werden. Ein zweiter Immunisierungsversuch wurde diesbezüglich von den Eltern leider abgelehnt. Die mittlere Ausscheidungszeit (Median 50% Sanierungsrate) in dieser Gruppe lag bei 12 Tagen und war gegenüber 30 Tagen im Vergleichskollektiv signifikant ($p < 0.001$) verkürzt (Abb. 1). Besonders deutlich wird der Sanierungserfolg, wenn man die relative Sanierungsrate in beiden Behandlungsgruppen am 20. Tag betrachtet (Median im Gesamtkollektiv = 118 Patienten). Danach waren bereits 84% der mit IRS 567 behandelten Patienten gegenüber 32% der "konservativ" behandelten Patienten saniert (Abb. 2). Interessante Aspekte ergaben sich bei der Untersuchung des Vergleichskollektives differenziert nach der jeweiligen konservativen Behandlungsform (Tab. IIb).

Tabelle IIb

Fallzahl	konservative Behandlung differenziert	%
34	ohne Antibiotika	45,3
18	mit Bactrim	24,0
11	ein anderes Antibiotikum	14,7
12	zwei oder mehr Antibiotika	16,0
Summe 75		100,0

Um erkennbar zu machen, wie die Antibiotikatherapie sich in unserem Material auswirkte, habe ich in Abb. 3a und 3b den prozentualen Abfall der Ausscheiderrate für jede Behandlungsgruppe innerhalb der beiden Kollektive dargestellt und miteinander verglichen. Es zeigte sich dabei trotz eines Therapieversagers der günstigste Kurvenverlauf für die nur mit dem Impfstoff behandelten Patientengruppe. Die mittlere Ausscheidungszeit betrug 11 Tage. Je mehr Antibiotika vor der IRS-Therapie verabreicht wurden, desto länger wurde die mittlere Ausscheidungszeit (bis 17 Tage). Weiterhin wurde gefunden, daß die mittlere Ausscheidungszeit mit 16 Tagen bei den nur symptomatisch behandelten Patienten im Vergleichskollektiv am kürzesten, bei den mit mehreren Antibiotika therapierten Patienten mit 42 Tagen am längsten war. Die mittlere Ausscheidungszeit bei den mit einem Antibiotikum bzw. mit Bactrim behandelten Patienten lag bei 27 bzw. 33 Tagen in etwa im Bereich des Gesamtkollektives (30 Tage).

Trotz der geringen Fallzahlen sind die Differenzen jedoch so deutlich, daß eine Bewertung erlaubt erscheint. Insgesamt konnten die Aussagen von Szanton (25), Dixon (6) und Aserkoff (1), daß die Ausscheidungs-dauer unter Antibiotikatherapie verlängert wird, bestätigt werden. Eine von Hess (7) und Clementi (5) beobachtete Verkürzung der Ausscheidungszeit nach Therapie mit Trimetoprim-Sulfamethoxazol konnte in der vorliegenden Studie in Übereinstimmung mit Smith (23) nicht beobachtet werden.

In der Einzelfallbetrachtung sind drei Epikrisen erwähnenswert. Zwei Geschwister im Alter von 1 6/12 Jahren und 5 8/12 Jahren waren gleichzeitig nach einem Urlaubsaufenthalt mit den Eltern in Afrika an einer Enteritis schwer erkrankt. Während der stationären Behandlung in der Kinderklinik wurde bei beiden Kindern *Shigella sonnei* im Stuhl nachgewiesen. Die Kinder wurden daraufhin gezielt antibiotisch mit Colistin über 10 Tage in der verschiedenen Dosierung behandelt. Dabei konnte zwar die klinische Symptomatik gebessert werden, die nachfolgenden Stuhluntersuchungen zeigten jedoch eine Persistenz der Ruhrerreger. Am 41. Tag nach der Erkrankung wurden die Kinder mit IRS 567 behandelt und waren jeweils sechs bzw. 14 Tage nach oraler Immunisierung saniert.

Der dritte Fall betrifft einen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme sieben Wochen alten Säugling mit Trisomie 21 und angeborenem Herzfehler, der zusätzlich an einer Coli-Dyspepsie schwer erkrankt war. Der kleine Patient wurde nacheinander mit Ceporexin, Colistin und Bactrim gezielt antibiotisch behandelt. Diese Behandlungsversuche waren jedoch erfolglos. Es wurde weiterhin Dyspepsie-Coli in den nicht geformten Stühlen nachgewiesen.

Am 81. Behandlungstag wurde eine orale Immunisierung mit IRS 567 durchgeführt. Bereits zwei Tage nach dieser Therapie wurden keine Enteritiserreger mehr nachgewiesen. Das Kind verstarb vier Monate später an den Folgen des angeborenen Herzfehlers.

Nochmals betont werden muß, daß der Impfstoff von allen damit behandelten Kindern völlig nebenwirkungsfrei vertragen wurde.

Kinderkrankenhaus Wedding

prozentuale Sanierungsrate von Enterobacteriaceae - Ausscheider

50% Abfall : geimpft nach 12 Tagen
nicht geimpft noch 30 Tagen

75 nicht geimpfte Kinder

43 geimpfte Kinder

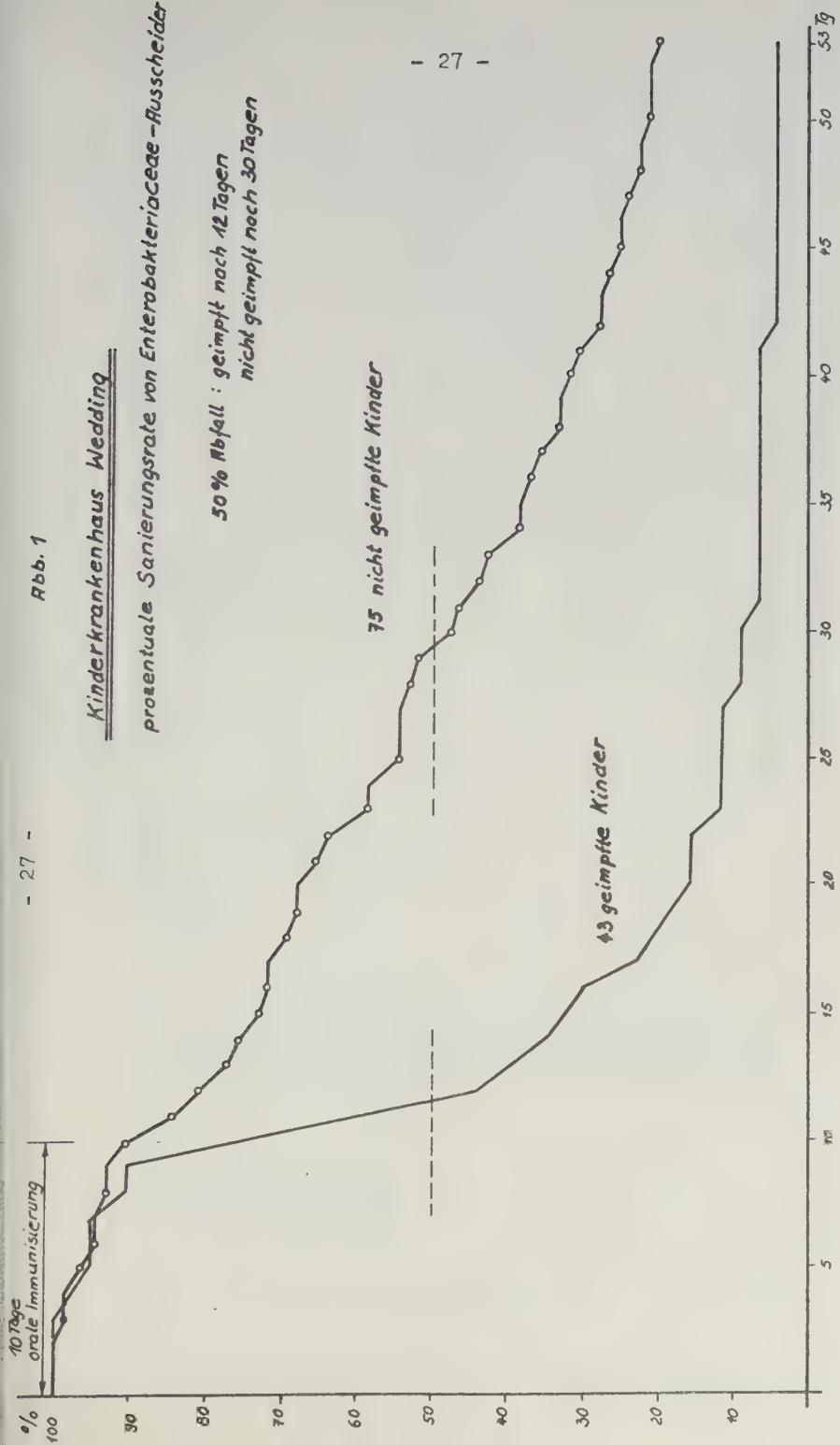


Abb. 2

Kinderkrankenhaus Wedding

Relative Sanierungsrate von Enterobacteriaceae-Ausscheider

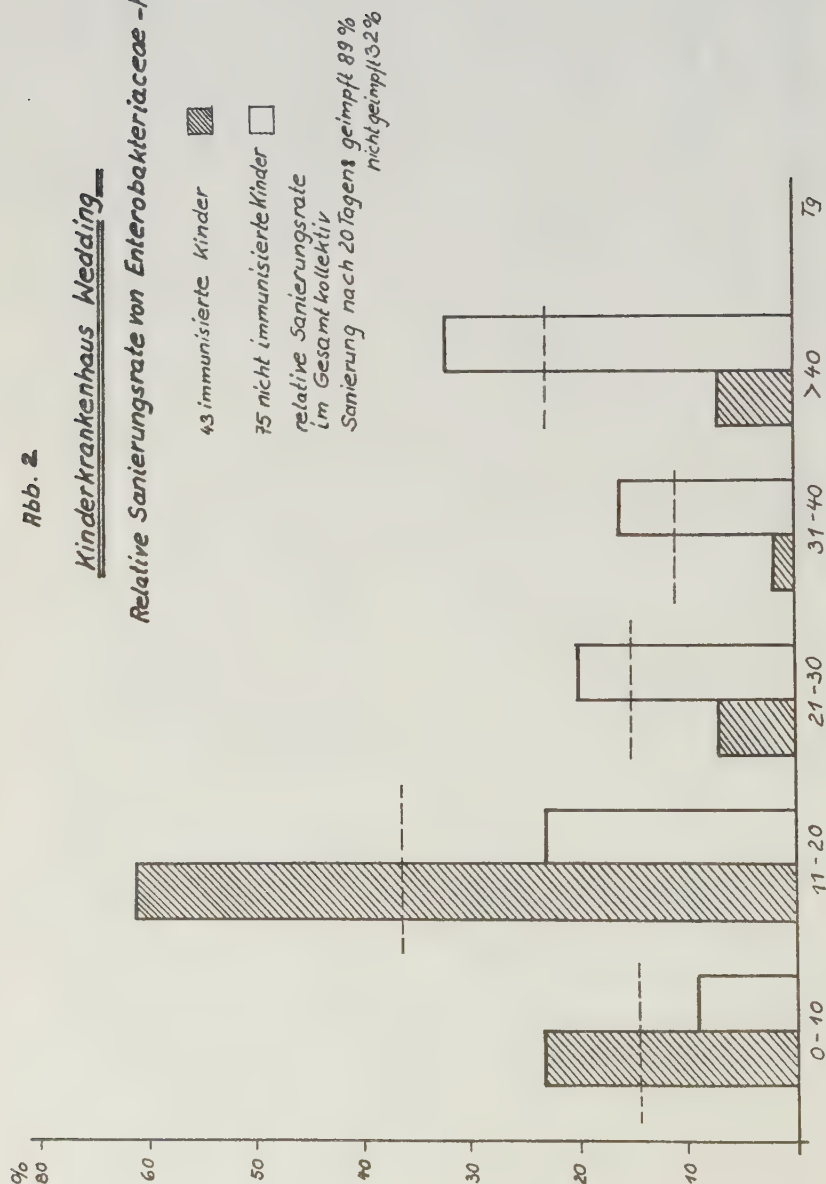


Abb 3a

Kinderkrankenhaus Wedding

prozentuale Sanierungsrate in der mit Impfstoff behandelten Gruppe
(43 Kinder)
differenziert nach antibiotischer Vorbehandlung

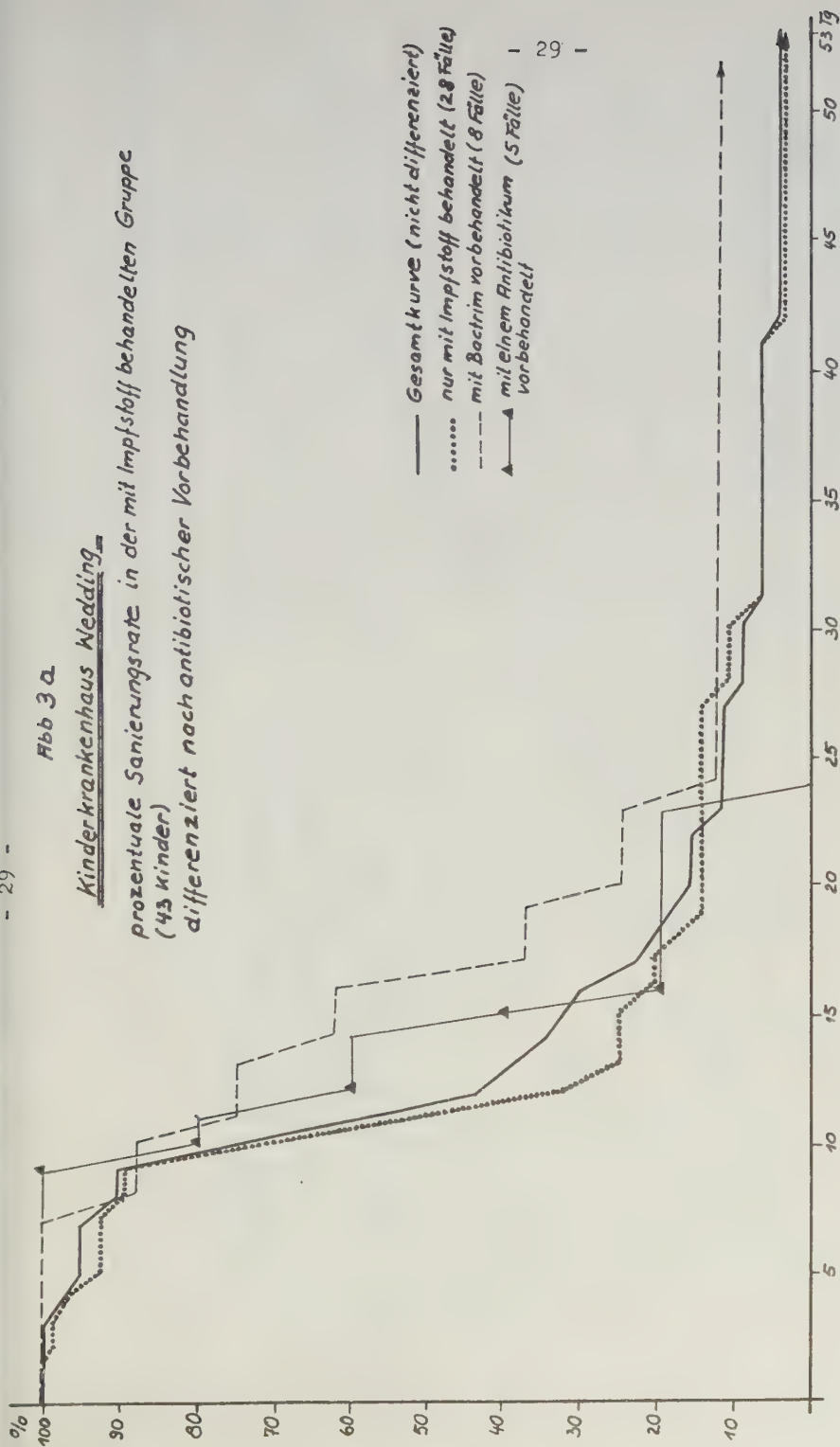
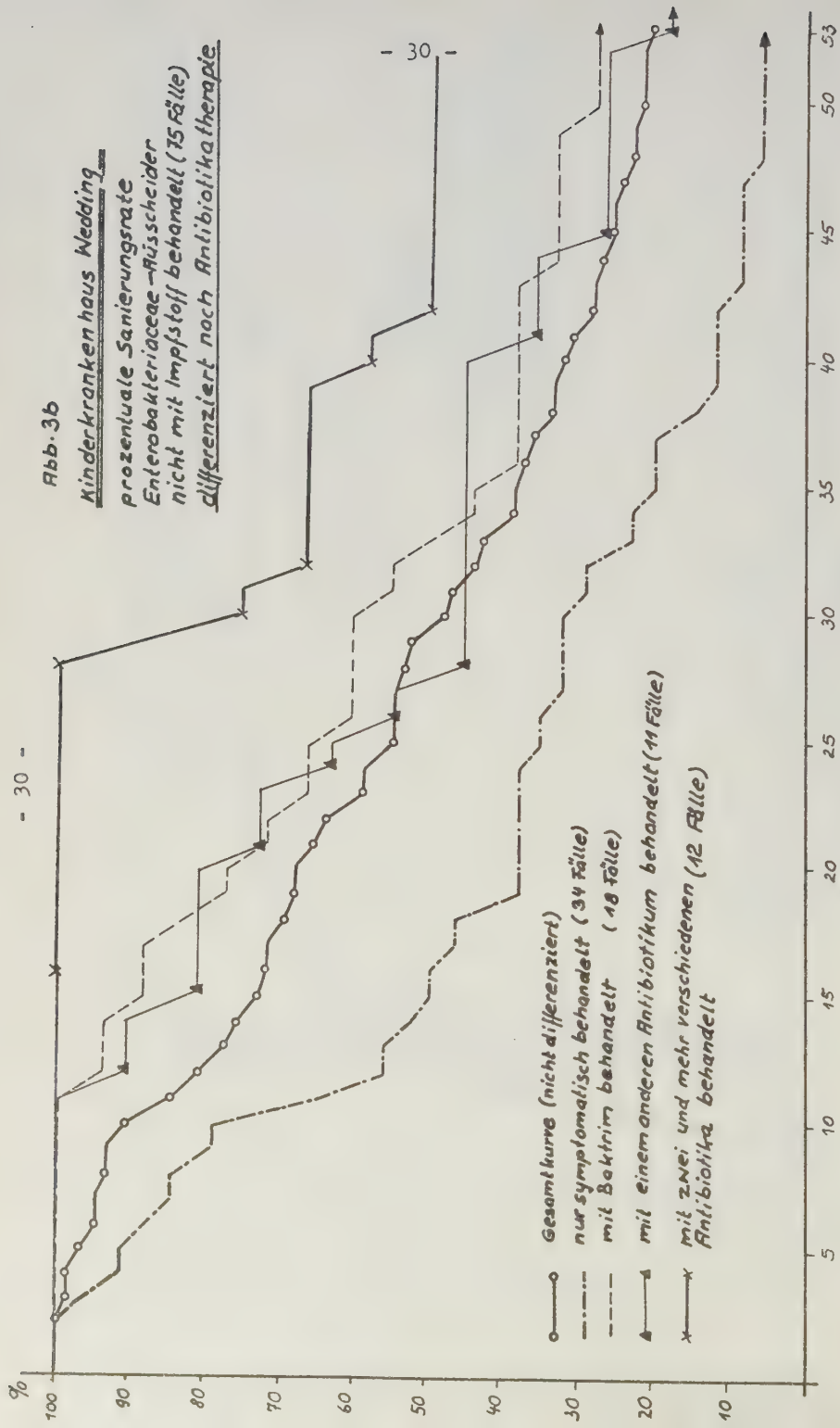


Abb. 3b

Kinderkrankenhaus Wedding
prozentuale Sanierungsrate
Enterobacteriaceae-Ausscheider
nicht mit Impfstoff behandelt (75 Fälle)
differenziert nach Antibiotikatherapie



IV. DISKUSSION

=====

Das in den hochentwickelten Ländern weltweit beobachtete Ansteigen der Enteritis-Salmonellosen bedingt ebenfalls eine Zunahme der postkonvalzenten Bakterienausscheider, die besonders in der Bundesrepublik Deutschland bis zu ihrer Sanierung einer strengen Überwachung unterliegen.

Der Untersuchungsaufwand ist beträchtlich, die registrierten Ausscheider sind von behördlichen Auflagen betroffen, die den sozialen Status berühren.

Durch Reduzierung der Ausscheidungszeit könnte diese Problematik günstig beeinflußt werden.

Mit der Frage, ob eine Verkürzung der Ausscheidungszeit nach dem Prinzip der oralen Immunisierung mit dem polyvalenten Impfstoff IRS 567 möglich ist, befaßt sich die vorliegende Studie.

Hoffmann (8) hatte 1975 ein Sanierungskonzept vorgestellt, wobei die Behandlung mit Laktulose erfolgte. Von 25 gesunden Salmonellen-Ausscheidern konnten 21 saniert werden, als Nebenwirkung wurde lediglich bei zu hoher Dosierung ein Auftreten von Durchfällen beobachtet. In 48% der Fälle waren zwei und drei Kuren über jeweils 10 - 12 Tage bei gesteigerter Dosierung notwendig.

Mit Hilfe von IRS 567 konnten von 43 Patienten 42 saniert werden.

35% waren antibiotisch vorbehandelt. Bereits 12 Tage nach Abschluß der oralen Immunisierung waren 50% der Patienten frei von enteritisserregenden Bakterien.

In einem Fall wurde eine zweite Behandlung durchgeführt. Der klinische Erfolg spricht für die Impfstoffbehandlung, läßt sich jedoch statistisch trotz hoher Signifikanz nur mit Vorsicht äußern, da die Ausgangsbedingungen der verglichenen Kollektive unterschiedlich waren.

Es wurde die gesamte Ausscheidungsdauer mit der folgenden Ausscheidungszeit vom Beginn der oralen Immunisierung an verglichen.

Im Mittel waren 18 Tage vergangen bevor die Impfstoffbehandlung begann. Immerhin wurden bei allen Patienten vor und während der Behandlung regelmäßig die entsprechenden Enteritis-Erreger nachgewiesen. Hier müssen spontane Heilungsverläufe eingerechnet werden.

Andererseits gilt es jedoch auch zu bedenken, daß in den erfolglos antibiotisch vorbehandelten Fällen, die dann mit dem Impfstoff behandelt wurden, gerade wegen der vorangegangenen Antibiotikatherapie besonders hartnäckige Ausscheider zu vermuten sind und

insofern die Verkürzung der mittleren Ausscheidungs-
dauer als besonderer Erfolg gewertet werden
könnte.

Clementi (5) hatte 1975 in seiner Trimetoprim-
Sulfamethoxazol Behandlungsstudie unter anderem
festgestellt, daß dieses Medikament kein überzeu-
gendes Therapeutikum bei der Behandlung von Kindern
unter zwei Jahren ist.

Von 16 Kleinkindern blieben 10 Ausscheider. In un-
serem Patientengut lag das mittlere Alter bei
1 6/12 Jahren.

Bei Verringerung der Ausscheidungszeit könnte der
Krankenhausaufenthalt der Patienten verkürzt werden.
Dieser Gesichtspunkt ist sowohl psycho-sozial im Hin-
blick auf die Verhütung von Hospitalismus bedeutungs-
voll, als auch wirtschaftlich wegen der möglichen Kosten-
ersparnis interessant.

Weiterhin soll noch einmal auf die breite unspezi-
fische Wirkung der oralen Immunisierung, die von
Raettig (21) beschrieben wurde, hingewiesen werden.

Tab. I zeigt im Vergleich mit Tab. Va, b, daß die
ausscheidenden Kinder zu 37% Keime beherbergten, die
im Impfstoff nicht enthalten waren.

Bei sonst gleichem Behandlungserfolg war lediglich ein Versager in dieser Gruppe zu verzeichnen. Groß (6a) und Raettig (14a) berichteten bereits 1969 und 1967 über Behandlungserfolge in einer Feldstudie mit der Methode der oralen Immunisierung unter Verwendung einer Autovakzine bei Salmonellen-Ausscheidern.

Dabei waren die Erfolge der oralen Impfung bei den Ausscheidern mit den Keimarten am besten, die eine lokale Infektion des Darmes verursachten und sich dementsprechend allein im Darm angesiedelt hatten. Je jünger die Ausscheider und je kürzer die vorangegangene Ausscheidungsdauer, desto überzeugender war der Behandlungserfolg.

Wir halten die orale Immunisierung gegenüber Enteritis-Salmonellosen deshalb für eine empfehlenswerte Therapie.

Die hier vorliegenden Ergebnisse sollten in größer angelegten Feldstudien wenn möglich als Doppelblindstudien überprüft werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

=====

43 Enteritis-Erreger-ausscheidende Kinder des Kinderkrankenhauses Wedding wurden nach Entfieberung mit einem polyvalenten Impfstoff aus zwölf hitzeinaktivierten Enterobacteriaceae oral immunisiert.

Die mittlere Ausscheidungszeit wurde durch diese Impfung statistisch signifikant auf 12 Tage gesenkt.

Eine Vergleichsgruppe von 75 nicht oral immunisierten Kindern, die in den Vorjahren (zum Teil mit Antibiotika) therapiert wurden, zeigte dagegen eine durchschnittliche Ausscheidungszeit von 30 Tagen.

Im übrigen ergab die statistische Analyse unserer Ergebnisse in Übereinstimmung mit englischsprachigen Autoren (6, 23, 25) eine Verzögerung der Ausscheidungszeit nach Antibiotikatherapie. Hierbei bleibt die Frage nach der Ursache der Verzögerung ungeklärt.

- 6a GROB, K Die Epidemiologie der durch Salmonellen hervorgerufenen Darmkrankheiten und ihre Bekämpfung mit eigenen Untersuchungen zur Möglichkeit einer immunologischen Sanierung von Salmonellenausscheidern durch orale Impfung
Inaug. Diss. F.U. Berlin 1969
- 7 HESS, Ch. Die Ausscheidungsdauer von Bakterien im Stuhl bei Salmonellen-Enteritis und deren Beeinflussung durch Chemotherapeutika
Schweiz. Rundschau (Praxis)
Med. 63 (1974), 1430
- 8 HOFFMANN, K. Behandlung von gesunden Salmonellen-Ausscheidern mit Lactulose (B-Galaktosido-Fructose)
Dtsch. med. Wschr. 100 (1975)
1429-1431
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- 9 KINDLER, U. Die Bedeutung der antibiotischen Therapie bei der Salmonellen-Enteritis
SCHOPPE, W. D. und bei Salmonellen-Ausscheidern
u. BRIESE, W. Dtsch. med. Wschr. 102 (1977),
1720-1723
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- 10 KINNE-SAFFRAN, E. Orale Immunisierung mit nichtvermehrungsfähigen Mikroorganismen oder
KURSCHILGEN, E.-M. ihren Antigenen
MARQUARDSEN, A. 9. Mitt.: Tierversuche zur Schutzimpfung gegen Infektionen durch
RAETTIG, H. Enteritis-erregende Salmonellen
Zbl. Bakt. I Abt. Orig. 208, 37-58
(1968)

- 11 KNOTHE, H. Salmonellosen-Sanierung
Fragen aus der Praxis
Dtsch. med. Wschr. 101, Nr. 27
2. Juli 1976, 101, Jg. S. 1043
- 12 LIENERT, G. Verteilungsfreie Methoden in der
Biostatistik
2. Auflage, Bd. 1 1973
Verlag Anton Hans, Meisenheim
am Glan
- 13 MARQUARDSEN, A. Über die Wirkung von Kombinations-
impfstoffen aus Enterobacteriaceae
am Modell der oralen Immunisierung
der weißen Maus
Inaug. Diss. F.U. Berlin 1970
- 14 OCKLITZ, H. W. Die Oralimmunisierung von Neuge-
borenen mit einem Extraktimpfstoff
MOCHMANN, H. aus Dyspepsie coli - Ein Feldver-
such.
SCHMITZ, H. H. E.F. 2. Mitt. Organisation und Durch-
führung des Feldversuches
Pädiatrie 8 (1969) 13-17
- 14a RAETTIG, H. Therapie und Prophylaxe der Salmo-
nella-Ausscheidung durch orale
Immunisierung
Zbl. Bakt. Parasitenkunde,
Infektionskrankheiten und Hygiene
I. Orig. 205, S. 439-442 (1967)
- 15 RAETTIG, H. Die orale Impfung mit inaktivier-
ten Mikroorganismen. Zehn Jahre
Forschungsarbeit im Robert-Koch-
Institut.
Bundes-Gesundheitsblatt, 14. Jg.
(1971), 141-147

- 16 RAETTIG, H. Die natürliche Entstehung der Infektabwehr und die Möglichkeiten ihrer Nachahmung.
Sonderdruck Der Krankenhaus Arzt
48. Jg. Heft 4 April 1976
Verlag G. Braun Karlsruhe
- 17 RAETTIG, H. Orale Immunisierung mit nichtver-
STEFFEN, R. mehrungsfähigen Mikroorganismen
SCHUBERT, J. oder ihren Antigenen.
Zbl. Bakt. Hyg. I Abt. Orig.
A 225, 263-272 (1973)
- 18 RAETTIG, H. Orale Immunisierung mit nichtver-
MARQUARDSEN, A. mehrungsfähigen Mikroorganismen
oder ihren Antigenen.
11. Mitt.: Wirksamkeit von Kombi-
nationsimpfstoffen aus Entero-
bakteriazeen-Vollantigenen im
Mäuseschutztest
Zbl. Bakt. I Orig. 215 (1970) 296
- 19 RAETTIG, H. Möglichkeiten des Erfolgsnachweises
lokaler Immunisierungsmaßnahmen
Fortschritte der Veterinärmedizin
Heft 28: 12. Kongreßbericht (1978)
204-212
Verlag P. Parey, Berlin und Hamburg
- 20 RAETTIG, H. Pathogenese und Immunität bei bak-
teriellen Darminfektionen.
Sonderdruck aus "Bundesgesundheits-
blatt"
17. Jg. 1974, Nr. 19
Carl Heymanns Verlag KG, Köln, Berlin,
Bonn, München

- 21 RAETTIG, H. Combined vaccines from inactivated Enterobacteriaceae for oral application Symp. Ser. in Immunological Stand. 15 (1971) 49 S. Karger, Basel
- 22 SCHREIBER, K. A. Ein Feldversuch zur oralen Impfung mit inaktivierten Dyspepsiecolibakterien im Säuglings- und Kleinkindesalter
Inaug. Diss. F.U. Berlin, 1968
- 23 SMITH, E. R.,
BADLEY, B. W. D. Treatment of Salmonella enteritis and its Effect on the Carrier State
Can. med. Ass. J. 104, 1004, 1971
- 24 STEFFEN, R. Die Zeitkinetik des Schutzes nach oraler Impfung, nachgewiesen am Modell der Dyspepsiecoli-Infektion der weißen Maus
Inaug. Diss., F.U. Berlin, 1973
- 25 SZANTON, V. L. Epidemic Salmonellosis
A 30-month Study of 80 cases of Salmonella Oranienburg Infection
Pediatrics, 20, 794, 1957

Herrn Professor Dr. Raettig danke ich für die Überlassung des Themas und besonders für die großzügige Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

Desgleichen gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. Werner für die klinische Behandlungsmöglichkeit und Archivbenutzung, den Amtsärzten der Bezirke Berlin-West Herrn Dr. med. Anders, Herrn Dr. med. Fried, Herrn Dr. med. Grimm und Herrn Dr. med. Ortmann für die Genehmigung die Ausscheiderkarteien auszuwerten, Herrn Dr. Bode (Hannover) für die statistische Beratung und der Firma Kali-Chemie Hannover für die Überlassung des Impfstoffes.

L e b e n s l a u f

Geboren: 20. April 1944 in Lauterwalde Krs.
Heilsberg in Ostpreußen

Mutter: Gabriele Thiel, geborene Blank

Vater: Leo Thiel

1950 - 1955: Besuch der Grundschule, Salzgitter

1955 - 1961: Besuch der Mittelschule, Salzgitter

1961 - 1964: Facharbeiterausbildung zum Betriebs-
schlosser bei den Hüttenwerken Salz-
gitter AG

1964 - 1965: 2 Semester Maschinenbaustudium an der
Staatlichen Ingenieurschule Wolfenbüttel

1967 - 1970: Besuch des Braunschweig-Kolleg
(Institut zur Erlangung der Hochschul-
reife)

1970: Abitur

April 1971: Beginn des Medizinstudiums an der
Freien Universität Berlin

10.04.1972: Naturwissenschaftliche Vorprüfung
an der Freien Universität Berlin

27.09.1973: Ärztliche Vorprüfung an der Freien
Universität Berlin

02.03.1977: Ärztliche Prüfung an der Freien
Universität Berlin

01.05.-31.08.1977: Medizinalassistent in der Kardiologie
des Klinikum Charlottenburg

01.09.-31.12.1977: Medizinalassistent in der Kinder-
chirurgie des Rudolf-Virchow-Kran-
kenhauses

01.01.-30.04.1978: Medizinalassistent im Robert-Koch-
Institut, Abteilung Mykologie und
Bakteriologie

02.05.1978: Approbation

Seit Aug. 1978: Assistenzarzt in der Urologischen
Abteilung des Rudolf-Virchow-Kran-
kenhauses

